



Malin Backman och Wiveca Åberg, tillträdande respektive avgående sekreterare i Kicki Waller-stiftelsen.

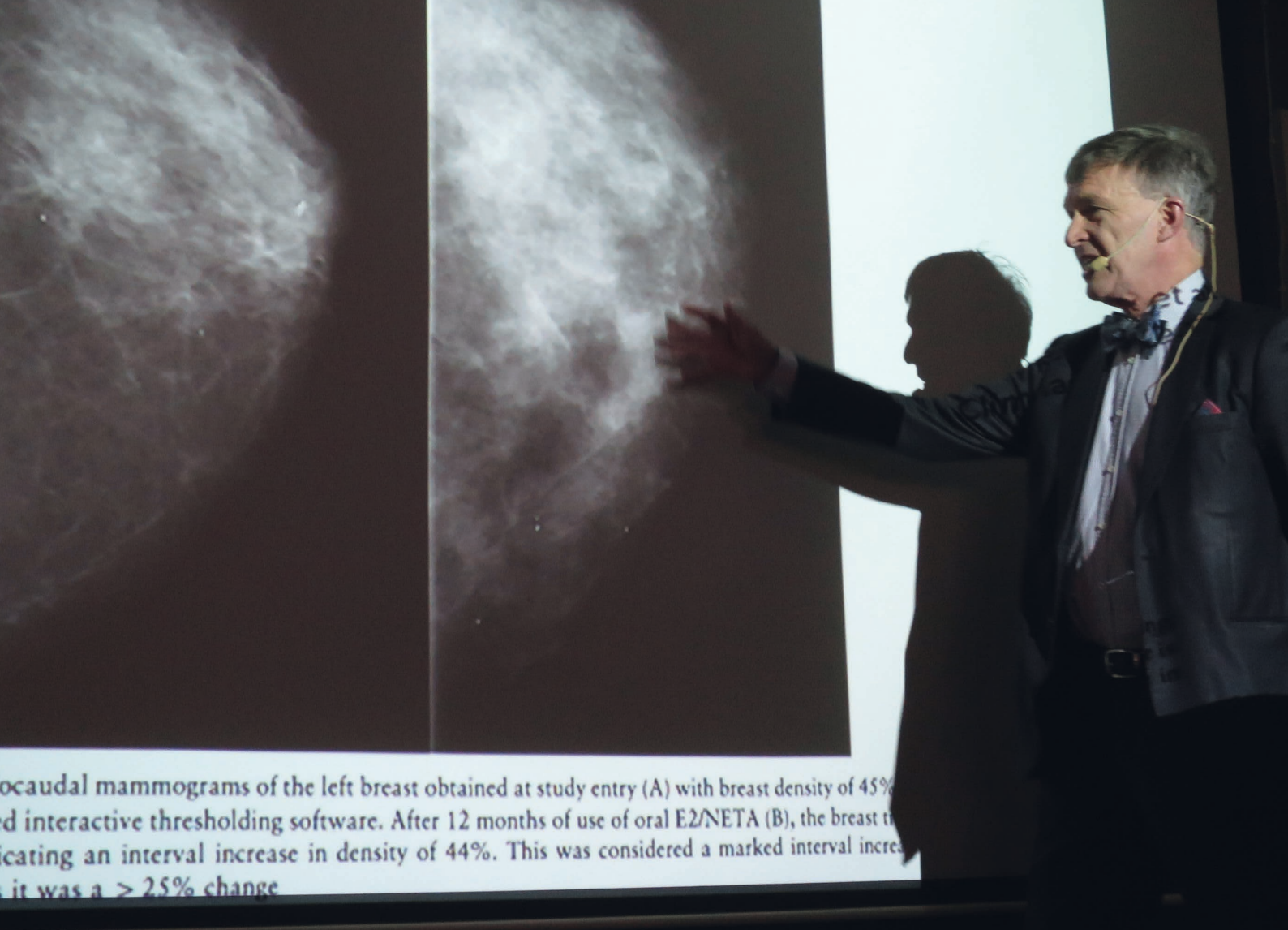
Från fysisk aktivitet till ny forskning om **kärlbiverkningar av aromatashämmare**

Malin Backman, onkologisjuksköterska på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, disputerade 2017 på ämnet "Fysisk aktivitet under adjuvant cytostatikabehandling". Det var detta som den första föreläsningen på årets Kicki-Wallermöte handlade om.

Vid fysisk aktivitet kan man se såväl fysiska hälsoeffekter (till exempel minskad fatigue och smärta, bättre sömnmönster, förbättrad/bibehållen muskelstyrka och kondition, bättre rörlighet och koordination, minskad viktuppgång) som psykiska (gladare humör, mindre oro, ång-

est och depression, bättre självkänsla och kognition, högre skattad livskvalitet). Fysisk aktivitet har också visat minskad risk att drabbas av cancer och andra sjukdomar (till exempel depression, övervikt, hypertoni), minskad risk för återfall i cancer och förbättrad överlevnad. Dessutom ser man en sam-

hällsekonomisk vinst, till exempel snabbare återgång i arbete, mindre behov av sjukskrivning osv. Det förekommer ingen evidens om att träning under behandling kan vara farligt på något sätt. Den rekommenderade träningsdosen är 150 minuter/vecka, vilket få cancerpatienter uppnår. Många



ocaudal mammograms of the left breast obtained at study entry (A) with breast density of 45% and interactive thresholding software. After 12 months of use of oral E2/NETA (B), the breast density was 65% indicating an interval increase in density of 44%. This was considered a marked interval increase as it was a > 25% change

Jonas Bergh fokuserade i sitt föredrag på frågan om det finns plats för immunterapi vid behandling av Her2-positiv bröstcancer.

beskriver sämre ork/kondition efter behandling jämfört med före. I Opti-Trainstudien, som Malin Backman skrivit sitt avhandlingsarbete på, studeras hur fysisk aktivitet påverkar hälsa och livskvalitet hos personer under adjuvant cytostatikabehandling efter bröstcancer. 240 patienter delades in i 3 lika stora grupper där man erbjöd 2 aktiva grupper: kombinerad styrke- och konditionsträning eller enbart konditionsträning. Den tredje gruppen var en kontrollgrupp utan särskilda rekommendationer. Patienterna följdes upp efter 1, 2 och 5 år postoperativt. Patienterna i båda grupperna med aktiv träning visade positiva resultat vad gäller kondition, ben- och handstyrka samt vardagsfunktion jämfört med kontrollgruppen. Efter 1 år sågs färre sjukskrivningar eller minskad sjukträningsgrad i träningsgrupperna. En reflektion är att detta är något som borde erbjudas alla cancerpatienter men frågan är hur det praktiskt skulle gå till utifrån tillgängliga lokaler, ledare osv.

REVOLUTIONERAD PROGNOIS

Kicki Waller Memorial Lecture hölls av professor *Heikki Joensuu*, onkologkliniken i Helsingfors, Finland, där han gav oss en uppdatering om behandling av Her2-positiv tidig bröstcancer 2019 och i framtiden. Anti-Her2-behandling har revolutionerat prognosen för kvinnor med tidig Her2-positiv bröstcancer och förbättrat DFS och OS med 40 procent. Cleopatra-studien visade en avsevärd förlängd överlevnad med docetaxel, trastuzumab och pertuzumab jämfört med enbart docetaxel och trastuzumab, vid metastaserad Her2-positiv bröstcancer. Neo-spere-studien visade en ökad andel patienter med pCR när trastuzumab och docetaxel kombinerades med pertuzumab neoadjuvant (46 vs 29 procent). Det var därför en stor besvikelse när data från Apinity-studien presenterades eftersom den inte visade någon förbättring vad gäller OS vid tillägg med pertuzumab till trastuzumab adjuvant. Vidare presenterade Heikki Joensuu resultat från

ett antal studier som jämfört 3 eller 6 vs 12 månader adjuvant behandling med trastuzumab. Gemensamt för samtliga studier var att den långa armen hade en fördel vad gäller sjukdomseffekt men den korta armen betydligt mindre kardiotoxicitet. I Extenet-studien undersöker man värdet att efter 1 år trastuzumab lägga till 1 år med neratinib, en tyrosinkinashämmare, där man ser en liten fördel vid tillägg av neratinib. Skillnaden var störst hos patienter med Her2+ ER+ sjukdom. Armen med neratinib gav dock diarré grad 3 hos cirka 40 procent av patienterna vilket förstås kan påverka tolerans för behandlingen. Även i tidigare studier där man kombinerat trastuzumab med tyrosinkinashämmare (lapatinib) har diarré varit en vanlig biverkan. I den neoadjuvanta studien sågs viss ökad pCR men den adjuvanta studien visade ingen signifikant vinst. I San Antonio 2018 presenterades data från Katherine-studien där man jämförde adjuvant behandling med trastu-



zumab-emtansin med enbart trastuzumab till patienter som inte uppnått pCR på neoadjuvant behandling. Studien inkluderade 1 500 patienter och visade en iDFS vid 3 år 88 vs 77 procent (HR 0,50). Inga OS-data finns ännu. Man såg samma effekt i alla subgrupper och som väntat var det mer toxicitet i armen med trastuzumab-emtansin. Slutligen presenterades aktuella studier som pågår, bland annat BOLD-1 där kort behandling (3 kurer) med dubbelblockad (trastuzumab och pertuzumab) jämförs med 1 år adjuvant trastuzumab.

IMMUNTERAPINS ROLL?

Efter denna presentation om Her2-behandling spekulerade *Jonas Bergh*, professor på Karolinska, om huruvida det finns en plats för immunterapi vid Her2-positiv bröstcancer. De cancersjukdomar som svarat bäst på checkpoint-hämmare har en hög mutationsbörda, till exempel malignt melanom. Bröstcancer som entitet har inte så hög mutationsbörda, men östrogenreceptornegativa, Her2-positiva och trippelnegativa subtyper har visat en ökad immunogenicitet jämfört med luminala Her2-negativa tumörer. I I-SPY-studien sågs en ökad pCR vid neoadjuvant behandling när man lade till pembrolizumab till standardbehandling vid trippelnegativ bröstcancer. Impassion-130 visade en ökad PFS och OS vid tillägg med atezolizumab till nab-paklitaxel i första linjens behandling vid PDL-1 positiv metastaserad trippelnegativ bröstcancer. Hur är det då vid Her2-positiv sjukdom? I neoadjuvanta studier har man visat att effekten av Her2-blockad ökar vid kombination med cytostatika. Däremot har tillägg med endokrin behandling vid luminal (östrogenreceptorpositiv) Her2 positiv behandling inte visat något tilläggsvärde. Under 2019 startar en neoadjuvant studie, Predix II Her2, i Sverige där värdet av tillägg med atezolizumab till standardbehandling vid primär Her2-positiv

Tord Naessen, professor i obstetrik och gynekologi, tog med åhörarna till tiden då östrogensubstitution enbart ansågs ha fördelar, och hur synen på behandlingen senare ändrades.

tiv bröstcancer som har ett uttryck av PD-L1 > 1 procent, kommer att studeras. Dessutom kommer man att, i enlighet med resultat från Katherine-studien, ge trastuzumab-emtansin adjuvant till de som ej gått i pCR vid kirurgi, i stället för enbart trastuzumab.

Runt östrogenet - "livets" hormon kontra risken för bröstcancer spekulerade *Tord Naessen*, professor i obstetrik och gynekologi vid universitetet i Uppsala. Tidigare och fram till slutet av 90-talet hade många kvinnor östrogen-substitution under många år trots avsaknad av östrogenbrist-symtom. Östrogen ansågs i studier enbart ha fördelar på såväl det allmänna måendet som hjärta och benhälsa. Vid millennieskiftet kom nya data som helt ändrade vår syn på östrogen, där de flesta studier visade en liten ökad risk för bröstcancer vid långvarig HRT (hormone replacement therapy). I The Million Women Study (Lancet 2003) studerades över 1 miljon brittiska kvinnors användande av HRT och man såg en ökad risk vid användande av kombinationspreparat samt ökad risk med durationslängd vid pågående behandling. Efter detta har användandet av HRT minskat i såväl frekvens som duration. Efter detta har studier visat att incidensen ER-positiv bröstcancer har minskat medan ER-negativ bröstcancer varit oförändrad. Detta skulle kunna betyda att det är ER-positiv bröstcancer, med lägre risk för recidiv och död, som ökar vid användning av HRT. Hur är det då med HRT till kvinnor som haft bröstcancer? I Lancet 2009 presenterades Tibolone-studien som visade en tydligt ökad risk för bröstcancerrecidiv efter 3 år vid behandling med tibolone jämfört med kontrollgruppen. Liknande fynd har även visats i till exempel HABITS-studien (Lancet 2004). *Tord Naessen* spekulerade över om orsaken till att recidivökningen kommer så tidigt är att det finns små mikroinvasiva foci hos de flesta kvinnor efter bröstcancer som via östrogenets stimulering

av kärl och ökad vaskularisering stimulerar tillväxt.

NY NEOADJUVANT STUDIE VID TRIPPELNEGATIV BC

Niklas Loman, onkolog i Skåne, presenterade NordicTrip, en ny neoadjuvant multicenterstudie i Sverige och Danmark, som ska studera neoadjuvant behandling vid tidig trippelnegativ bröstcancer. Studien har planerats under en tid med finjustering av designen och ska nu starta hösten 2019. Utifrån data från publicerade studier där tillägg med karboplatin har visat en fördubblad pCR och förväntas bli standard vid trippelnegativ bröstcancer, har det slutligen mynnat ut i en tvåarmad studie med dostät EC (epirubicin och cyklofosfamid) i den ena armen vs CEX (cyklofosfamid, epirubicin och kapecitabine) i den andra. Karboplatin ska ges i båda armarna. 820 patienter kommer att inkluderas under 3 års tid. Primärt utfallsmått är andel pCR. Man kommer även att titta på respons, livskvalitet och långtidsutfall. På senaste San Antonio-mötet visade studier att non basal like bröstcancer har större nytta av kapecitabine än basal like. Ur ett translationellt perspektiv kommer man att titta på grad av HRD (homolog reparationsdefekt), som skulle kunna vara den markör som skulle kunna säga vem som har nytta av kapecitabine. Germlinetestning för BRCA kommer att tas som kliniskt prov och mutationspositiva kommer att hanteras enligt befintlig nationell rutin.

Slutligen berättade docent *Henrik Lindman*, onkologkliniken i Uppsala, om ett forskningsprojekt som handlar om kärnbiverkningar vid behandling med aromatashämmare (AI). Frågeställningen är om behandling med AI ökar risken för kardiovaskulär sjukdom (CVD)? De första randomiserade studierna på AI visade en försämrad lipidbild i blodet och en numerär ökning av CVD. Vad gäller risk för hjärtinfarkt ses en närmare fördubblad risk vid be-

handling med AI jämfört med tamoxifen. Poolade resultat av randomiserade studier har dock inte visat på en signifikant ökad risk för hjärtdöd efter 10–14 års uppföljning. Den överlevnads-vinst man kan se på AI jämfört med tamoxifen avtar med tiden, samtidigt som antalet bröstcancerrecidiv fortsätter vara färre vid AI. Är det så att annan orsak till död ökar över tid vid behandling med aromatashämmare? Man har i Uppsala tittat på om man med högfrekvent ultrakänsligt ultraljud av a carotis och a radialis kan hitta tidiga tecken på kärlskador hos patienter som behandlas med AI. Med ultraljud bedöms intiman i blodkärlsväggen där ett förtjockat intimalager och ökad intima/mediakvot är tidiga tecken på kärlskada. Totalt 150 kvinnor med bröstcancer som antingen behandlats med AI eller TAM i minst 3 år eller inte erhållit någon endokrin behandling studerades, antalet var jämnt fördelat mellan grupperna. Det gjordes en mätning av intiman 3 år efter start av behandling där man såg att den var signifikant tjockare i AI-gruppen medan den var identisk i TAM-gruppen och de som inte erhöll någon endokrin behandling. Man såg även signifikant skillnad i intima/mediakvot mellan AI och övriga grupper. I AI-gruppen sågs såväl tidiga tecken på kärlskada som högre kolesterolnivåer i serum. Durationen av behandling med AI korrelerade med tjockleken av intiman. Vidare såg man också fler CVD i AI-gruppen jämfört med övriga grupper, där de som fick CVD dessutom hade signifikant tjockare intimalager än de som inte fick CVD. Dessa resultat är samstämmiga med rapporter om ökad risk för CVD efter adjuvant behandling med AI och ger stöd till att ge sekventiell behandling med AI och TAM istället för enbart AI. Frågan är om vi rutinmässigt ska kolla blodfetter vid användande av AI och kanske använda tamoxifen vid förlängd endokrin behandling till samtliga, om inte kontraindikation föreligger.

ANNE ANDERSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, ANNE.ANDERSSON@REGIONVASTERBOTTEN.SE

